دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

مرکز تحقیقات
طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس

CrossMarck

مقاله پژوهشی

پاسخ به درمان با بوتولینوم توکسین نوع A در بیماران مبتلا به سردرد میگرنی مقاوم به درمان طبی

امیر مولایی[1]، مهرآرا همتی[1]، شهرزاد ایزدی[1]، فاطمه پاک‌نظر[2]، سعید شاکری[1]، حمیدرضا همتی[1,3]*

[1] گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
[2] گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات عوامل اجتماعی موثر بر سلامت، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران
[3] واحد توسعه تحقیقات بالینی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی کوثر، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

چکیده

زمینه: یکی از علل شایع سردرد، میگرن بوده و میگرن مقاوم به درمان بار اقتصادی قابل توجهی را به جامعه تحمیل کرده و یافتن درمان مناسب مهم است. در این مطالعه پاسخ به درمان با بوتولینوم توکسین نوع A در بیماران مبتلا به سردرد میگرنی مقاوم به درمان طبی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: ۵۲ بیمار با میگرن مقاوم به درمان وارد مطالعه شده و سن، جنس و نوع میگرن، و نیز فراوانی، شدت و طول مدت هر اپیزود و نیاز به مصرف مسکن قبل، یک هفته و دو هفته بعد از تزریق بوتاکس ثبت و میزان احساس بهبودی بیماران و فراوانی عوارض متعاقب تزریق بوتاکس بررسی شد.

یافته‌ها: بعد از تزریق بوتاکس تعداد، شدت و مدت اپیزود میگرنی و دفعات استفاده از دارو کاهش داشته (P<۰/۰۰۱) و با سن ارتباطی نداشت. اپیزودهای میگرنی در مردان و میگرن‌های گیجگاهی، پس‌سری و پیشانی کاهش بیشتری داشتند. تغییرات شدت، طول مدت و نیاز به مسکن ارتباطی با جنسیت نداشته، ولی در بیماران با میگرن گیجگاهی، پس‌سری و پیشانی کاهش بیشتری داشتند. بیش از ۷۰ درصد از بیماران احساس بهبودی خوب و عالی داشتند.

نتیجه‌گیری: تزریق بوتاکس کاهش تعداد اپیزودهای میگرنی، شدت سردرد، طول مدت اپیزود و نیاز به مصرف مسکن در طی دو هفته بعد از تزریق بوتاکس را درپی داشته و احساس بهبودی در تعداد زیادی از بیماران گزارش شده، عوارض ناشی از تزریق بوتاکس همگی جزئی و زودگذر بودند. تعداد، مدت و شدت درد و نیاز به مسکن در میگرن‌های گیجگاهی، پس‌سری و پیشانی و تعداد اپیزودها در مردان کاهش بیشتری داشت.

واژگان کلیدی:
میگرن
درد مزمن
دیسپورت
بوتولینوم توکسین A

***نویسنده مسئول:**
حمیدرضا همتی
Dr.hemmati2007@yahoo.com

کد اخلاق:
IR.SEMUMS.REC.1399.282

دریافت: ۱۴۰۳/۰۱/۱۸
پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۸

پیام کلیدی: استفاده از بوتاکس در درمان میگرن موثر نشان داده و به عنوان یک روش درمانی مناسب در درمان میگرن مزمن مقاوم به درمان توصیه می‌شود.

Original Research

Response to treatment with Botulinum toxin-A in patients with Refractory Chronic Migraine

A. Molaei[1], M. Hemmati[1], Sh. Izadi[1], F. Paknazar[2], S. Shakeri[1], H. R. Hemmati[1,3*]

[1] Department of Surgery, School of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

[2] Department of Community Medicine, School of Medicine, Social Determinants of Health Research Center, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

[3] Clinical Research Development Unit, Kowsar Educational, Research and Therapeutic Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Abstract

Background: Migraine is one of the common causes of headache, and refractory migraine imposes a significant eco-nomic burden; therefore, it is important to find a proper treatment method for this condition. In this study, we evaluated the response to treatment with botulinum toxin A in patients with refractory chronic mi-graine.

Materials and Methods: Fifty-two patients with refractory chronic migraine were enrolled and all data about age, gender, type of migraine, the frequency, severity, and duration of migraine episodes and frequency of need for analgesics before, one week and two weeks after Botox injection were recorded in a checklist, and the degree of re-covery and the frequency of complications after Botox injection were assessed.

Results: After the Botox injections, the frequency, severity, and duration of migraine episodes and the frequency of analgesic use decreased (P<0.001), which were unrelated to age. Migraine episodes in men and also temporal, posterior, and frontal migraines showed greater reduction. Alterations in the severity and dura-tion of episodes and need for analgesics were not gender-related, but in patients with temporal, posterior, and frontal migraines, they showed a greater decrease. More than 70% of the patients had good or excel-lent recovery.

Conclusion: Botox injection reduced the frequency, severity and duration of the migraine episodes, and need for anal-gesics two weeks after the injection, and a large number of patients reported feelings of recovery, with minor and transient post-injection complications. The variables which showed the greatest reduction in-cluded the frequency, duration and severity of migraine episodes and need for analgesics in temporal, posterior and frontal migraines and the frequency of episodes in the male patients.

Keywords:
Migraine
Chronic pain
Dysport
Botulinum toxin A.

***Corresponding author:**
Hamid Reza Hemmati
Dr.hemmati2007@yahoo.com

Ethical code:
IR.SEMUMS.REC.1399.282

Received: 2024/04/06
Accepted: 2024/07/08

مقدمه

سردرد میگرنی یکی از سردردهای شایع بوده که حدود ۲ الی ۱۵ درصد از جمعیت را درگیر کرده، تنوع گسترده داشته و همراه با حملات متعدد است (۱ و ۲). شیوع آن در زنان دو تا سه برابر مردان است (۳). وراثت نیز در بروز آن نقش داشته و در ازدواج‌های فامیلی بیشتر مشاهده شده (۴) و گروه سنی ۳۰ تا ۳۹ ساله را نیز بیشتر تحت تأثیر قرار می‌دهد (۵ و ۶). علت دقیق جنبه‌های مختلف میگرن هنوز ناشناخته مانده و تصور می‌شود، اورای میگرن به دلیل دپلاریزاسیون نورونی و گلیالی در قشر مغز گسترش می‌یابد (۷). درمان‌های میگرن عمدتاً به صورت درمان‌های طبی با داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID)، تریپتان همراه با NSAID (۸)، سوماتریپتان، مسدود کننده‌های گیرنده دوپامین، کتورولاک و دگزامتازون (۹)، مسدود کننده‌های بتا، داروهای ضدافسردگی، ضد تشنج، مسدود کننده‌های کانال کلسیم (۱۰) می‌باشند. برخی مطالعات، روش‌های درمانی کمکی نظیر زالودرمانی و یوگا (۱۱) و برخی نیز طب سنتی و گیاهی (۱۲ و ۱۳) را در درمان میگرن توصیه کرده‌اند. با وجود نتایج امیدوار کننده حاصل از درمان‌های حاد و پیشگیری‌کننده، حدود ۱/۴ تا ۲/۲ درصد از جمعیت نرمال جامعه به میگرن مزمن مبتلا می‌شوند (۱۴ و ۱۵)، که همراه با عوارض و کاهش کیفیت زندگی در بیماران است (۱۵ و ۱۶). میگرن مزمن به عنوان یک عارضه میگرنی شناخته شده در طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات سردرد مشخص گردیده و به حالتی اطلاق می‌شود که فردی بیش از ۱۵ روز در ماه و برای بیش از ۳ ماه سردرد داشته و یا سردردهای او بیش از ۸ روز طول کشیده و به داروهای مرتبط با میگرن پاسخ ندهد (۱۷ و ۱۸). به‌طور کلی بیمارانی که مبتلا به میگرن مزمن می‌شوند اما پاسخ خوبی به درمان‌های قطع کننده یا پیشگیرانه نمی‌دهند در دسته میگرن مزمن مقاوم به درمان (refractory chronic migraine) طبقه‌بندی می‌شوند. میگرن مزمن مقاوم به درمان به دلیل ماهیت مدوام و ناتوان کننده خود باعث کاهش تاب‌آوری در بیماران شده (۱۹) و بار اقتصادی و اجتماعی قابل توجهی را به جامعه تحمیل می‌کند، از این رو پیدا کردن راهی برای درمان این دسته از بیماران حائز اهمیت است (۲۰). انستیتوی ملی بهداشت و سلامت بالینی (NICE) و سازمان غذا و داروی آمریکا، بوتولینوم توکسین نوع A را برای درمان میگرن مزمن و خصوصاً نوع مقاوم آن تأیید کرده‌اند (۲۱ و ۲۲). از جمله عوارض ناشی از تزریق بوتولینوم توکسین نوع A، می‌توان به هماتوم، خارش، درد محل تزریق اشاره کرد که همگی این عوارض گذرا بوده و در فعالیت بیمار اختلالی ایجاد نمی‌کنند (۲۳)؛ به علاوه بالا رفتگی ابرو، درد در ناحیه گردن و پتوز نیز گزارش شده است که همگی این عوارض یک تا دو ماه بعد از تزریق برطرف می‌شوند (۲۰). مطالعات متعددی در ایران به بررسی اثر بوتولینوم توکسین نوع A با روش‌های متفاوت در درمان میگرن پرداخته‌اند. حماسیان و همکاران، دو روش تزریق در ۱۵ و تزریق در ۳۱ نقطه را مقایسه کرده‌اند که هر دو روش مؤثر بوده و به منظور راحتی بیماران، روش تزریق در ۱۵ نقطه توصیه شده است (۲۴). علی‌پور و همکاران تجویز بوتولینوم توکسین A (Dysport) را همراه با کاهش دفعات، طول مدت و شدت حملات میگرنی گزارش کرده‌اند که می‌تواند به عنوان یک درمان پروفیلاکسی استفاده شود (۲۵). بهلولی و همکاران، نیز به تأثیر مناسب تزریق BTX-A در درمان سردردهای مزمن و مقاوم به درمان اشاره دارند که در بسیاری از موارد درد به طور کامل ریشه‌کن شده و نیازی به داروی بیشتر نبوده است (۲۶). شاطریان و همکاران، در مطالعه متاآنالیز خود اشاره دارند که بوتاکس برای درمان

میگرن گزینه‌ای مؤثر و مقرون به صرفه بوده گرچه برای تعیین اینکه آیا درمان با BoNT-A دارای عوارض جانبی کوتاه و طولانی مدت است یا خیر مطالعات بیشتری نیاز است (۲۷). انتخاب روش درمانی و تأثیر آن به برخی عوامل جانبی و زمینه‌ای نیز بستگی دارد. یک عامل مهم و اثرگذار بر فراوانی و شدت حملات میگرنی، فصل یا آب و هوا است گرچه ارتباط بین ویژگی‌های حملات و آب و هوا در سردردهای اپیزودیک چندان واضح نیست و یکی از موارد هشدار در طول درمان بیماران میگرنی هشدارهایی در مورد شرایط آب و هوایی است (۲۸). طول مدت روز، میزان اشعه ماورای بنفش و دما از پارامترهای اثرگذار بر شدت و مدت حملات میگرنی هستند (۲۸). نظر به این نکته که شرایط آب و هوایی و جغرافیایی از عوامل اثرگذار بر مدت و شدت حملات میگرنی بوده و بر کیفیت درمان نیز اثر می‌گذارند، و نیز با توجه به فقدان مطالعات در زمینه درمان میگرن مقاوم به درمان با بوتولینوم توکسین نوع A در نواحی مرکزی و کویری ایران و بویژه در سمنان، در این مطالعه تأثیرگذاری تزریق بوتولینوم توکسین نوع A در درمان بیماران مبتلا به میگرن مزمن مقاوم به درمان مراجعه کننده به کلینیک جراحی پلاستیک کوثر سمنان در سال ۱۳۹۵ تا ۱۳۹۹ و همچنین عوارض جانبی ناشی از این نوع درمان مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، ۵۲ نفر از بیماران مبتلا به میگرن مزمن مقاوم به درمان که با تشخیص متخصص مغز و اعصاب جهت تزریق بوتاکس معرفی شده بودند، وارد مطالعه شدند. معیار ورود به مطالعه شامل ابتلا به میگرن مزمن بود که بر اساس تشخیص متخصص مغز و اعصاب، پاسخ به درمان‌های طبی مرسوم شامل داروهای ضد تشنج، بتا بلاکرها، داروهای ضدافسردگی سه حلقه‌ای و بلوکرهای کانال کلسیمی نداشته و در دسته میگرن مزمن مقاوم به درمان قرار گرفتند. بیماران با سردردهای اولیه، ثانویه یا اختلالات عصبی؛ اختلالات درد مزمن متوسط/ شدید؛ اختلالات روانپزشکی غیر از افسردگی؛ اختلالات شناختی، رفتاری یا سرطانی؛ استفاده از ارگوتامین، مواد افیونی یا باربیتورات‌ها؛ و نیز بیماران با منع مصرف بوتاکس شامل حساسیت مفرط یا عفونت در محل تزریق و بیمارانی که به‌طور همزمان آمینوگلیکوزیدها، آنتی‌کولینرژیک‌ها یا سایر داروهای مسدود کننده عصبی- عضلانی مصرف می‌کردند، از مطالعه کنار گذاشته شدند.

برای بیماران، بوتاکس دیسپورت با دوز ۱۰۰ واحد (داریان سلامت و با نام تجاری DYSPORT) در ۱۲ ناحیه از سر وصورت؛ شامل ۴ نقطه قرینه در صورت (سوپرا تروکلئار، سوپرا اوربیتال، زایگوماتیکو تمپورال، زایگوماتیکوفاشیال) و ۲ نقطه قرینه در سر (تمپورالو اکسی پیتال) توسط جراح پلاستیک تزریق شد. و سپس، بیماران طی ۲ هفته بعد از تزریق، مورد ارزیابی قرار گرفتند؛ اطلاعات بیماران شامل سن و جنس و نیز داده‌های مربوط به نوع میگرن، فراوانی بروز اپیزود میگرن، شدت سردرد در اپیزودهای میگرنی، طول مدت اپیزودهای میگرنی، میزان نیاز به مصرف مسکن و عوارض بوتاکس طی ۲ هفته بعد از تزریق از پرونده‌های موجود در کلینیک جراحی پلاستیک و نیز از طریق تماس تلفنی جمع‌آوری و در چک لیست ثبت گردید. میزان احساس بهبودی بیمار با استفاده از معیار آنالوگ بصری (VAS) سنجیده شد. این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی سمنان، با کد اخلاق IR.SEMUMS.REC .۱۳۹۹ .۲۸۲ انجام شد.

تجزیه و تحلیل داده‌ها

آمار توصیفی برای داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و برای داده‌های کیفی به صورت فراوانی مطلق و نسبی ارائه گردید. برای مقایسه داده‌های کمی شامل تعداد، مدت و شدت اپیزودهای میگرنی و نیز تعداد دفعات نیاز به مسکن در سه زمان سنجش شامل قبل از مداخله، یک هفته و ۱۴ روز بعد از مداخله بین زیرگروه‌های سنی، جنسیتی و نوع میگرن از آزمون آنالیز واریانس برای سنجش‌های مکرر استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. نرم‌افزار مورد استفاده برای آنالیز آماری برنامه SPSS ویرایش ۱۸ بود.

یافته‌ها

در این مطالعه ۵۲ بیمار مبتلا به سردرد میگرنی مقاوم وارد مطالعه شدند. از ۵۲ نفر بیمار، ۱۶ نفر مرد (۳۰/۸ درصد) و ۳۶ نفر زن (۶۹/۲ درصد) بودند و میانگین و انحراف معیار سن بیماران ۷/۰۴±۳۱/۸۴ سال (۵۸-۲۲ سال) بود.

بیشتر افراد مورد مطالعه، مبتلا به میگرن پیشانی - گیجگاهی، ۱۵ نفر (۲۸/۸ درصد)، و میگرن پیشانی - گیجگاهی -پس سری، ۱۴ نفر (۲۶/۹ درصد)، بودند (جدول ۱). میانگین بروز اپیزودهای میگرنی قبل از تزریق بوتاکس (۴/۷۰ ±۹/۸۴) بود که یک هفته بعد از تزریق بوتاکس (۴/۰۹ ±۳/۹۴) و دو هفته بعد از تزریق به (۱/۳۴±۱/۲۵) کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۱).

بین دو گروه سنی ۳۰ سال و کمتر و بیشتر از ۳۰ سال، تفاوت معنی‌داری در میانگین تغییرات فراوانی بروز اپیزودهای میگرنی در طی زمان مشاهده نشد (P=۰/۵۱۱)، در حالی که کاهش بروز اپیزودهای میگرنی در آقایان در طی زمان به‌طور معنی‌داری بیشتر از بانوان بود (P=۰/۰۰۲). همچنین، بروز اپیزودهای میگرنی در افراد مبتلا به میگرن پیشانی-گیجگاهی-پس سری و پیشانی-گیجگاهی طی زمان کاهش بیشتری داشت (P=۰/۰۰۲) (جدول ۲). میانگین و انحراف معیار شدت اپیزودهای میگرنی قبل از تزریق بوتاکس ۰/۶۸± ۸/۰۷، یک هفته بعد از تزریق بوتاکس ۲/۳۹ ±۶/۴۸ و دو هفته بعد از تزریق به ۳/۲±۳۸/۶۷ کاهش یافته بود (P<۰/۰۰۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی نسبی و مطلق نوع میگرن در بیماران مبتلا به میگرن مقاوم به درمان Q

نوع میگرن	تعداد	درصد
پیشانی -گیجگاهی	۱۵	۲۸/۸
پیشانی -گیجگاهی -پس سری	۱۴	۲۶/۹
پیشانی -گیجگاهی - چشمی	۵	۹/۶
پیشانی -پس سری	۴	۷/۷
پیشانی	۲	۳/۸
پیشانی - چشمی	۲	۳/۸
چشمی - حلقی	۲	۳/۸
پیشانی -گیجگاهی - چشمی- حلقی	۲	۳/۸
سایر انواع	۶	۱۱/۵
مجموع	۵۲	۱۰۰

تفاوت معنی‌داری در میانگین تغییرات شدت اپیزودهای میگرنی در طول زمان بین دو گروه سنی ۳۰ سال و کمتر و بیشتر از ۳۰ سال (P=۰/۲۳۸)، و نیز بین زنان و مردان (P=۰/۰۹۹) مشاهده نشد. شدت اپیزودهای میگرنی در طی زمان در افراد مبتلا به میگرن پیشانی - گیجگاهی - پس سری نسبت به افراد مبتلا به میگرن پیشانی - گیجگاهی به‌طور معنی‌داری کاهش بیشتری داشت (P<۰/۰۰۱) (جدول ۲). میانگین و انحراف معیار مدت اپیزودهای میگرنی قبل از تزریق بوتاکس ۰/۸۳ ±۳/۰۰، یک هفته بعد از تزریق بوتاکس ۰/۸۰ ±۱/۷۴ و دو هفته بعد از تزریق به ۰/۹۰ ±۱/۱۴ ساعت رسید که کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۱).

جدول ۲. تغییرات تعداد، شدت و مدت اپیزودهای میگرنی و نیاز به مسکن در دوره بعد از درمان در بیماران به تفکیک گروه سنی، جنسیت و نوع میگرن

	پارامتر		قبل از تزریق		یک هفته بعد		دو هفته بعد		P Value
			میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	
اپیزودهای میگرنی	سن	۳۰ سال و کمتر	۱۰/۲۸	۳/۷۲	۳/۷۸	۲/۲۳	۱/۲۵	۱/۶۲	۰/۵۱۱
		بیشتر از ۳۰ سال	۹/۳۳	۵/۷۶	۴/۱۲	۵/۵۴	۱/۲۵	۰/۹۴	
	جنسیت	مرد	۱۱/۲۵	۵/۸۳	۵/۸۷	۶/۳۱	۰/۷۵	۰/۷۷	۰/۰۰۲
		زن	۹/۲۲	۴/۰۴	۳/۰۸	۲/۲۰	۱/۴۷	۱/۴۸	
	نوع میگرن	گیجگاهی، پس‌سری و پیشانی	۱۰/۴۸	۵/۰۸	۴/۷۵	۵/۱۰	۰/۶۸	۰/۷۶	۰/۰۰۲
		سایر سردردهای میگرنی	۹/۰۴	۴/۱۲	۲/۹۱	۱/۹۲	۱/۹۵	۱/۵۸	
شدت اپیزودهای میگرنی	سن	۳۰ سال و کمتر	۸/۰۳	۰/۶۹	۵/۸۵	۲/۵۰	۲/۷۸	۲/۲۵	۰/۲۳۸
		بیشتر از ۳۰ سال	۸/۱۲	۰/۶۷	۷/۳۰	۲/۰۸	۲/۰۸	۲/۹۶	
	جنسیت	مرد	۷/۹۴	۰/۸۵	۷/۳۱	۲/۳۵	۲/۸۷	۲/۵۵	۰/۰۹۹
		زن	۸/۱۳	۰/۵۹	۶/۱۱	۲/۳۵	۳/۶۱	۲/۷۰	
	نوع میگرن	گیجگاهی، پس سری و پیشانی	۸/۲۰	۰/۶۱	۶/۷۵	۲/۵۴	۲/۳۷	۲/۴۸	<۰/۰۰۱
		سایر سردردهای میگرنی	۷/۹۱	۰/۷۳	۶/۱۳	۲/۲۰	۴/۶۵	۲/۳۴	
مدت اپیزودهای میگرنی	سن	۳۰ سال و کمتر	۳/۰۷	۰/۸۵	۱/۶۲	۰/۷۰	۱/۰۱	۰/۸۹	۰/۳۰۸
		بیشتر از ۳۰ سال	۲/۹۳	۰/۸۱	۱/۸۷	۰/۹۱	۱/۲۹	۰/۹۱	
	جنسیت	مرد	۲/۹۰	۰/۸۶	۱/۶۵	۰/۵۳	۱/۰۳	۰/۸۶	۰/۹۸۵
		زن	۳/۰۵	۰/۸۲	۱/۷۷	۰/۹۰	۱/۱۹	۰/۹۳	
	نوع میگرن	گیجگاهی، پس سری و پیشانی	۳/۲۷	۰/۸۸	۱/۷۹	۰/۹۱	۰/۸۲	۰/۸۶	<۰/۰۰۱
		سایر سردردهای میگرنی	۲/۶۷	۰/۶۳	۱/۶۷	۰/۶۶	۱/۵۴	۰/۸۱	
دفعات نیاز به مسکن	سن	۳۰ سال و کمتر	۲/۷۸	۰/۷۳	۱/۷۸	۱/۳۴	۱/۰۷	۱/۰۸	۰/۱۵۱
		بیشتر از ۳۰ سال	۲/۷۵	۰/۷۹	۲/۳۳	۰/۹۶	۱/۵۴	۱/۲۵	
	جنسیت	مرد	۲/۸۱	۰/۸۳	۲/۴۳	۱/۲۰	۰/۹۳	۰/۹۹	۰/۰۰۴
		زن	۲/۷۵	۰/۷۶	۱/۸۶	۱/۱۷	۱/۴۴	۱/۲۲	
	نوع میگرن	گیجگاهی، پس سری و پیشانی	۲/۷۸	۰/۶۷	۲/۱۳	۱/۱۷	۱/۸۶	۱/۱۴	۰/۰۰۳
		سایر سردردهای میگرنی	۲/۷۵	۰/۸۳	۱/۹۶	۱/۲۳	۰/۸۲	۱/۰۰	

تفاوت معنی‌داری در میانگین تغییرات مدت اپیزودهای میگرنی قبل از تزریق بوتاکس، یک هفته و دو هفته بعد از تزریق بین دو گروه سنی ۳۰ سال و کمتر و بیشتر از ۳۰ سال مشاهده نشد (P=۰/۳۰۸)، همچنین، میانگین تغییرات (کاهش) مدت اپیزودهای میگرنی قبل از تزریق بوتاکس، یک هفته و دو هفته بعد از تزریق بین بیماران مرد و زن تفاوت معنی‌داری نداشت (P=۰/۹۸۵). از طرفی میانگین تغییرات (کاهش) مدت اپیزودهای میگرنی در طی زمان در افراد مبتلا به میگرن پیشانی – گیجگاهی - پس سری نسبت به افراد مبتلا به میگرن پیشانی – گیجگاهی بیشتر بود (P<۰/۰۰۱) (جدول ۲). میانگین و انحراف معیار تغییرات تعداد دفعات نیاز به مصرف مسکن قبل از تزریق ۰/۷۵±۲/۷۶، یک هفته بعد ۱/۲۰±۲/۰۳ و دو هفته بعد از تزریق بوتاکس ۱/۱۷±۱/۲۸ نوبت بود، که کاهش معنی‌داری داشت (P<۰/۰۰۱).

تفاوت معنی‌داری در میانگین تغییرات تعداد دفعات نیاز به مصرف مسکن قبل از تزریق بوتاکس، یک هفته و دو هفته بعد از تزریق بین دو گروه سنی ۳۰ سال و کمتر و بیشتر از ۳۰ سال مشاهده نشد (P=۰/۱۵۱)، درحالی که میانگین تغییرات تعداد دفعات نیاز به مصرف مسکن قبل از تزریق، یک و دو هفته بعد از تزریق بوتاکس بین بیماران مرد و زن تفاوت معنی‌داری داشت (P=۰/۰۰۴). از طرفی میانگین تغییرات تعداد دفعات نیاز به مصرف مسکن در طی زمان در افراد مبتلا به میگرن پیشانی - گیجگاهی – پس‌سری نسبت به افراد مبتلا به میگرن پیشانی - گیجگاهی بیشتر بود (P=۰/۰۰۳) (جدول ۲).

سنجش میزان رضایتمندی با معیار آنالوگ بصری (VAS) از افراد مورد مطالعه، ۲۱ نفر (۴۰/۴ درصد) احساس بهبودی عالی، ۱۶ نفر (۳۰/۸ درصد) احساس بهبودی خوب، ۹ نفر (۱۷/۳ درصد) احساس بهبودی متوسط، ۲ نفر (درصد ۳/۸) احساس بهبودی مختصر و ۴ نفر (۷/۷ درصد) احساس عدم بهبودی داشتند. در ۱۹ نفر (۳۶/۵ درصد) بعد از تزریق هیچ گونه عارضه‌ای رخ نداده و ۳۳ نفر (۶۳/۵ درصد) دچار عوارض شده بودند؛ همچنین در برخی از بیماران بیش از یک عارضه دیده شد. بیشترین عارضه درد موضعی در ۴۲/۳ درصد موارد بود (جدول ۳).

جدول ۳. فراوانی بروز عوارض بعد از تزریق بوتاکس

نوع عارضه	فراوانی	درصد
هماتوم	۶	۱۱/۵
خارش	۱۳	۲۵
درد موضعی	۲۲	۴۲/۳
پتوز	۶	۱۱/۵
سایر عوارض	۷	۱۳/۵

بحث

میانگین سنی بیماران مورد بررسی ۷/۰۴±۳۱/۸۴ سال، و ۳۶ نفر زن (۶۹/۲ درصد) بودند. دو هفته بعد از تزریق بوتاکس، فراوانی بروز اپیزود میگرنی، شدت میگرن، طول مدت هر اپیزود میگرنی و دفعات استفاده از مسکن و دارو کاهش پیدا کرده بود. ۳۳ نفر (۶۳/۵ درصد) دچار عارضه شده و ۲۱ نفر (۴۰/۴ درصد) احساس بهبود "عالی" و ۱۶ نفر (۳۰/۸ درصد) احساس بهبودی "خوب" داشتند. رابطه معنی‌داری بین سن و بروز اپیزودهای میگرنی، شدت میگرن، طول مدت اپیزودهای میگرنی و مصرف مسکن دیده نشد، از طرفی، رابطه معنی‌داری بین نوع میگرن، با میانگین تغییرات بروز اپیزودهای میگرنی، شدت میگرن، طول مدت اپیزودهای میگرنی و مصرف مسکن در طول زمان دیده شد. همچنین، رابطه معنی‌داری بین جنسیت و میانگین تغییرات تعداد دفعات بروز اپیزودهای میگرنی و مصرف مسکن در طی دو هفته بعد از تزریق بوتاکس وجود داشت (p<۰/۰۵).

بوتولینوم توکسین A در درجه اول به دلیل مهار انقباض عضلانی شناخته شده است، اما یک درمان مؤثر برای پیشگیری از میگرن مزمن است (۲۹). سم بوتولینوم نوع A بیش از یک دهه است که در درمان میگرن مزمن استفاده می‌شود و به عنوان یک گزینه قابل تحمل برای درمان پیشگیرانه میگرن مزمن شناخته شده است. تحقیقات در حال انجام به تدریج مکانیسم عمل آن را در پیشگیری از میگرن روشن می‌کند (۳۰).

یافته‌های مطالعه ما کاهش تعداد اپیزودهای میگرنی را در هفته اول و دوم بعد از درمان نسبت به قبل از درمان را نشان داده بود (P<۰/۰۰۱). همچنین در مطالعه ما کاهش شدت و مدت اپیزودهای میگرنی و نیاز به مصرف مسکن در طی دو هفته بعد از درمان مشاهده شده بود. در مطالعه منزز (Menezes) و همکاران (۲۳)، ۳۵ درصد از بیماران کاهش تعداد دفعات سردرد در طی دوره ۹۰ روزه بعد از تزریق بوتاکس داشتند که بیشترین کاهش در طی ۳۰ روز بعد از تزریق بوده، و همچنین شدت سردرد نیز در بیماران کاهش داشته و احساس بهبودی در ۶۹ درصد و کاهش مصرف مسکن در ۶۱ درصد از بیماران گزارش شده بود. در این مطالعه یک بیمار دچار هماتوم در محل تزریق و یک بیمار دچار خارش شدند که این عوارض همگی گذرا بوده و در عملکرد بیمار اختلالی ایجاد نکرده بودند.

نادری‌نبی و همکاران، تأثیر توکسین بوتولینوم A و روش درمانی طب سوزنی را در مقایسه با گروه کنترل در بیماران مبتلا به میگرن مزمن در نواحی شمال ایران بررسی کرده و کاهش شدت درد را در هر سه گروه گزارش کرده‌اند، ولی این کاهش در بیمارانی که تحت درمان با توکسین بوتولینوم A قرار گرفته بودند، بسیار بیشتر بوده و همچنین

عوارض جانبی کمتری در پی داشته و عوارض جدی شامل پتوز، و عدم تقارن بوده است (۳۱). مطالعه متاآنالیز آزادوری و همکاران بررسی عوارض درمان پروفیلاکسی میگرن مزمن با توکسین بوتولینوم A شامل ضعف اسکلتی- عضلانی در نواحی سر و گردن در ۴ درصد، درد ناحیه گردن در ۶ درصد بلفاروپتوز در ۲ درصد، فلج صورت در ۲ درصد و درد محل تزریق در ۴ درصد موارد درمان شده گزارش شده و شایع‌ترین عوارض درد گردن، ضعف اسکلتی عضلانی و درد محل تزریق بوده‌اند (۳۲). فراوانی عوارض در مطالعه ما متفاوت بوده و درد موضعی بیشترین فراوانی را داشته و بعد از آن خارش موضعی، هماتوم و پتوز گزارش شده است. تفاوت‌های موجود اختلاف روش و مدت پیگیری را مطرح می‌سازد. میزان بروز عوارض در مطالعه ما از مطالعه منزز و همکاران (۲۳)، و نیز مطالعه نادری‌نبی و همکاران (۳۱)، بیشتر بوده است. تفاوت‌های موجود می‌تواند ناشی از این باشد که در دو مطالعه مورد اشاره پیگیری پیامدهای درمان در طی یک دوره ۹۰ روزه بعد از تزریق بوتاکس بوده در حالی که در مطالعه ما دوره پیگیری کوتاه و محدود به دو هفته بوده و در کوتاه مدت برخی عوارض شامل درد فراوانی بیشتری داشته و با گذشت زمان برطرف می‌شود. تفاوت در عوارض و پیامدهای درمانی می‌تواند ناشی از روش تزریق هم باشند. در مطالعه نادری‌نبی و همکاران از روش تزریق در نقاط ۳۱گانه برای تجویز توکسین بوتولینوم A بهره گرفته شده و دوره پیگیری طولانی بوده و در مطالعه ما تزریق در ۱۲ نقطه صورت گرفته و دوره پیگیری محدود به دو هفته بوده است و چنین به نظر می‌رسد که پیگیری پیامدهای درمانی نیاز به زمان بیشتری داشته است. در مطالعه آیون (Ioana Ion) و همکاران اشاره شده که بسیاری از عوارض ناشی از تزریق بوتاکس در کوتاه مدت برطرف شده و با فعالیت بیمار تداخلی نداشته و مانعی بر سر راه درمان نیستند (۳۳).

در مطالعه ما کاهش قابل توجهی در تعداد اپیزودهای میگرنی در پیگیری دو هفته‌ای بعد از درمان مشاهده شده بود که ارتباطی با سن نداشت ولی در آقایان و افراد با میگرن پیشانی – گیجگاهی - پس سری و پیشانی – گیجگاهی کاهش بیشتری داشت. همچنین ما کاهش شدت اپیزودهای میگرنی، مدت اپیزودهای میگرنی و میزان نیاز به مسکن را در پیگیری دو هفته‌ای بعد از درمان مشاهده کردیم.

در مطالعه آیون و همکاران بعد از اولین تزریق ۷۳ درصد از بیماران کاهش تعداد دفعات سردرد را گزارش کرده و ۴۶ درصد از بیماران کاهش در مصرف دارو پس از درمان را نشان دادند (۳۳).

نادری‌نبی و همکاران (۳۱)، نیز کاهش شدت اپیزودهای میگرنی را متعاقب درمان با توکسین بوتولینوم A گزارش کرده‌اند که کاهش شدت در این روش در مقایسه با دیگر روش‌های درمانی شامل طب سوزنی و درمان دارویی بیشتر مشهود بوده است.

در مطالعه‌ی دیگر توسط صالحی و همکاران در رفسنجان، کاهش شدت و مدت اپیزودهای میگرنی و نیز میزان نیاز به دارو همراه با ارتقای کیفیت زندگی در بیماران مبتلا به میگرن مزمن مشاهده شده است. در این مطالعه که دو روش تجویز (تزریق در ۱۵ نقطه و ۳۱ نقطه) مقایسه شده بود، بهبود شاخص‌ها در هر دو روش دیده شده بود (۳۴).

در مطالعه میچل (Mitchell) و همکاران در ۳۴ بیمار مبتلا به میگرن مزمن مقاوم به درمان، که تحت درمان با بوتولینوم توکسین نوع A قرار گرفته بودند، کاهش تعداد اپیزودهای میگرن در ۴۱ درصد بالا بوده و ۱۸ درصد هم بهبود نیافته بودند. کاهش شدت سردرد در هر اپیزود

میگرن در ۵۳ درصد بالا بوده و در ۲۱ درصد هم بهبود حاصل نشده بود. میزان رضایتمندی از درمان در ۶۱ درصد عالی یا خوب بوده و در ۲۱ درصد در حد صفر بود. در ۵۲ درصد از بیماران نیز افزایش توانایی انجام فعالیت‌های روزانه در حد عالی و بسیار خوب گزارش شده و در ۱۸ درصد هم افزایشی دیده نشده بود و در ۷۲ درصد از بیماران کاهش مصرف دارو به میزان بیش از ۵۰ درصد گزارش شده بود (۳۵).

گرچه متغیرهای مورد مطالعه در مطالعات مختلف و منجمله مطالعه ما کمی متفاوت بوده‌اند، ولی به طور کلی تمامی مطالعات یافته مشابهی در خصوص اثر بوتولینوم توکسین نوع A بر شدت، مدت درد و بهبودی میگرن مزمن نشان داده بودند و تأثیر بهتر نسبت به دیگر روش‌های درمانی نظیر طب فشاری و درمان دارویی نشان داده بودند. این یافته‌ها در مطالعه علی‌پور و همکاران نیز مشاهده شده است، که در آن میانگین تعداد حملات و میانگین مدت حملات سه ماه بعد از درمان کاهش چشمگیری را تحت تأثیر درمان با توکسین بوتولینوم A نشان داده بود (۲۵).

ایورس (Evers) و همکاران اشاره دارند که تکرر سردرد در طی سه ماه بعد از تزریق بوتاکس کاهش داشته و همچنین دفعات سردرد در ماه سوم پس از تزریق نسبت به ماه پایه در گروهی که تزریق بوتولینوم توکسین نوع A برای آن‌ها صورت گرفته بود در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشته و فعالیت‌های شغلی و تحصیلی افزایش یافته و تعداد حملات مانع از فعالیت اجتماعی و اوقات فراغت در سه ماه بعد از تزریق بوتاکس کاهش یافته بود (۳۶). در مطالعه متاآنالیز توسط هرد (Herd) و همکاران، گزارش شده که بوتولینوم توکسین نوع A در مقایسه با دارونما منجر به کاهش فراوانی روزهای ابتلا به سردرد در میگرن مزمن (میانگین کاهش ۲/۷۰ روز) و بهبود شدت سردرد در سردرد میگرنی مزمن و سردرد میگرنی اپیزودیک می‌شود (۳۷).

در مطالعه متاآنالیز شاطریان و همکاران اشاره شده است که استفاده از BoNT-A در افراد مبتلا به میگرن مزمن (CM) تعداد حملات میگرنی در ماه، شدت درد، مصرف دارو، ویزیت‌های اورژانسی و ناتوانی‌های مرتبط با میگرن را کاهش داده، به خوبی تحمل شده و منجر به بهبود عملکرد و کیفیت زندگی می‌شود (۲۷).

یافته‌های مطالعه ما نیز مشابه بوده با این تفاوت که رابطه بین میانگین فراوانی بروز اپیزودهای میگرنی و میانگین شدت اپیزودهای میگرنی بر حسب سن و جنسیت نیز مقایسه شده بود.

آلواروگونزالس (Alvaro-Gonzalez) و همکاران بیماران مبتلا به سردرد میگرنی مقاوم به درمان را به مدت ۸ الی ۹ ماه بعد از تزریق بوتاکس ارزیابی کردند؛ یافته‌ها بیانگر بهبودی ۸۰ درصد از بیماران و کاهش قابل توجه شدت سردرد و روزهای ناتوانی ناشی از میگرن و میزان مصرف دارو بود (۲). یافته‌های مطالعه ما نیز مشابه بوده گرچه کاهش شدت سردرد در مطالعه آلواروگونزالس و همکاران بیشتر گزارش شده که می‌تواند مرتبط با ابزار سنجش (VASE POINTS) باشد. پالما (Palma) و همکاران تزریق بوتولینوم توکسین نوع A را عاملی برای احساس بهبود ذهنی در ۶۵/۸ درصد موارد و نیز کاهش بیش از حد تعداد روزهای ابتلا به سردرد معرفی کرده‌اند (۳۸).

در مطالعه ما نتایج درمانی شامل کاهش تعداد، مدت و شدت اپیزودهای میگرنی و نیاز به مسکن در میگرن‌های گیجگاهی، پس سری و پیشانی بهتر بوده و نیز در مردان کاهش بیشتر تعداد اپیزودهای میگرنی را در پی داشت. میگرن در زنان شایع‌تر بوده که این تفاوت تا حدی با

تفاوت‌های هورمونی و همچنین با تفاوت در ساختار مغز، پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی و مسیرهای عصبی مرتبط بوده و تفاوت‌های جنسیتی ممکن است در پیشرفت میگرن اپیزودیک به مزمن نیز نقش داشته باشد. میگرن بیشتر با کار فیزیکی شدید در مردان مرتبط است، در حالی که میگرن ناشی از شیفت‌های شب، کمبود خواب یا الگوهای خواب نامنظم در زنان شایع‌تر است (۳۹).

از طرفی، میگرن در سنین مختلف و در زنان و مردان ویژگی‌های بالینی متفاوتی دارد. این ویژگی‌های میگرن منجر به راهبردهای درمانی و مدیریتی متفاوت در زنان و مردان در سنین مختلف می‌شود. بنابراین میگرن اختلالی است که ضرورت شخصی‌سازی مراقبت‌های بهداشتی را نشان می‌دهد (۴۰).

از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به حجم نمونه نسبتاً کم اشاره کرد که علت اصلی آن کاهش مراجعه بیماران به کلینیک‌ها به دلیل شیوع بیماری کرونا بود؛ همچنین مدت زمان پیگیری در مطالعه حاضر در مقایسه با سایر مطالعات کوتاه بود. محدودیت مهم دیگر مطالعه ما نداشتن گروه شاهد بود که مقایسه با درمان‌های معمول را ناممکن می‌ساخت.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان داد که تزریق بوتاکس بروز اپیزودهای میگرنی، شدت سردرد در اپیزودهای میگرنی، طول مدت اپیزود میگرنی و نیاز به مصرف مسکن در طی دو هفته بعد از تزریق بوتاکس را کاهش داده و احساس بهبودی در درصد بالایی از بیماران را در پی دارد. عوارض ناشی از تزریق بوتاکس در مطالعه ما گرچه شیوع بالایی داشتند اما همگی جزئی و زودگذر بوده و با گذشت زمان برطرف شدند. نتایج درمانی شامل کاهش تعداد، مدت و شدت اپیزودهای میگرنی و نیاز به مسکن در میگرن‌های گیجگاهی، پس سری و پیشانی بهتر بوده و نیز در مردان کاهش بیشتر تعداد اپیزودهای میگرنی را در پی داشتند. با توجه به نتایج حاصل، بوتولینوم توکسین A را می‌توان به عنوان یک روش درمانی مناسب در درمان میگرن مزمن مقاوم به درمان توصیه نمود.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه بعد از تصویب توسط شورای پژوهشی و کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی سمنان با کد اخلاق ۲۸۲. ۱۳۹۹. IR.SEMUMS.REC انجام گرفت. به بیماران اطمینان داده شد که اطلاعات آنان کاملاً محرمانه باقی مانده و هیچ هزینه اضافی به آنان تحمیل نشد.

سپاس و قدردانی

بدین‌وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی کوثر، دانشگاه علوم پزشکی استان سمنان بابت تأمین تسهیلات لازم برای انجام این تحقیق تقدیر و تشکر می‌شود. این مطالعه تحت حمایت مالی هیچ نهاد و سازمانی نبوده است.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References

1.Stovner L, Hagen K, Jensen R, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. Cephalalgia 2007; 27: 193-210. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01288.x.

2.Alvaro-Gonzalez LC, Fernandez-Garcia JM, Aranzabal-Alustiza I, et al. Botulinum toxin A in chronic refractory migraine: premarketing experience. Revista de neurologia2012;55:385-91. doi: 10.33588/rn.5507.2012210

3.Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. Lancet Neurol 2017; 16: 76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9.

4.Mozaffari E, faghani M, Nemati R, et al. Association between COX-2 A1195G polymorphism with migraine in patients with consanguineous marriage of parents. Iran South Med J 2016;19(4):629-643. http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-820-fa.html (Persian)

5.Burch R, Rizzoli P, Loder E. The prevalence and impact of migraine and severe headache in the United States: figures and trends from government health studies. Headache 2018; 58(4): 496-505. doi: 10.1111/head.13281.

6.Burch RC, Loder S, Loder E, et al. The prevalence and burden of migraine and severe headache in the United States: updated statistics from government health surveillance studies. Headache 2015; 55: 21-34. doi: 10.1111/head.12482.

7.Fraser CL, Hepschke JL, Jenkins B, et al. Migraine aura: pathophysiology, mimics, and treatment options. Semin Neurol; 2019: 39(6): 739-748. doi: 10.1055/s-0039-1700525.

8.MacGregor EA. In the clinic. Migraine. Ann Intern Med 2013; 159: ITC5-ITC16. doi:
10.7326/0003-4819-159-9-201311050-01005.

9.Silberstein S, Holland S, Freitag F, et al. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. Neurology 2012; 78(17): 1337-45. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182535d20

10.Holle-Lee D, Nägel S, Gaul C. [Therapy of migranes]. Nervenarzt 2017; 88(8): 929-41. doi:
10.1007/s00115-017-0338-7.

11.Seyed Hamed Ghiyami T, Roghayeh A, Mohammad Ebrahim B, et al. Comparison of the effectiveness of yoga and leech therapy interventions in medical management of women with migraine. Sport Biosciences 2021;13:329-50. doi:10.22059/jsb.2021.322874.1466. (Persian)

12.Nemati Kh, Rakhshandeh H, Esmaeili H. Effect of tanacetum parthenium in treatment of migraine headache comparing to placebo. Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences 2007;50(97): 333-38. https://mjms.mums.ac.ir/article_5565_3b22f82849824b5f8fe50c1a288057fa.pdf(Persian)

13.Rafie S, Namjoyan F, Hassanzadeh A, et al. The Effect of Feverfew Cultivated in Iran for the Prophylactic Treatment of Migraine: A Randomized Placebo-controlled Clinical Trial. Jundishapur J Nat Pharm Prod 2016; 11(1): e29275. doi: 10.17795/jjnpp-29275.

14.Wang SJ. Epidemiology of migraine and other types of headache in Asia. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3(2): 104-8. doi: 10.1007/s11910-003-0060-7.

15.Bigal ME, Serrano D, Reed M, et al. Chronic migraine in the population: burden, diagnosis, and satisfaction with treatment. Neurology 2008; 71(8): 559-66. doi: 10.1212/01.wnl.0000323925.29520.e7.

16.Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, et al. Chronic daily headache in adolescents: prevalence, impact, and medication overuse. Neurology 2006; 66(2): 193-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000183555.54305.fd.

17.Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders: 2nd edition. Cephalalgia 2004; 24 Suppl 1: 9-160. doi:
10.1111/j.1468-2982.2003.00824.x.

18.Olesen J, Bousser MG, Diener HC, et al. New appendix criteria open for a broader concept of chronic migraine. Cephalalgia 2006; 26(6): 742-6. doi: 10.1111/j.1468-2982.2006.01172.x.

19.Aghayusefi A, Bazyari Meymand M. Study of General health, resiliency, and defense mechanisms in patients with migraine headache. Iran South Med J 2013; 16(2) :118-127. http://ismj.bpums.ac.ir/article-1-420-fa.html. (Persian)

20.Lin KH, Chen SP, Fuh JL, et al. Efficacy, safety, and predictors of response to botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: a retrospective study. J Chin Med Assoc 2014; 77(1): 10-5. doi: 10.1016/j.jcma.2013.09.006.

21.Aurora SK, Winner P, Freeman MC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Headache 2011; 51(9): 1358-73. doi:
10.1111/j.1526-4610.2011.01990.x.

22.Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-

controlled phases of the PREEMPT clinical program. Headache 2010; 50(6): 921-36. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01678.x.

23.Menezes C, Rodrigues B, Magalhães E, et al. Botulinum toxin type A in refractory chronic migraine: an open-label trial. Arq Neuropsiquiatr 2007; 65(3A): 596-8. doi: 10.1590/s0004-282x2007000400009.

24.Hemasian H, Abedini F, Arab A, et al. A novel technique of botulinum toxin injection around skull sutures for chronic migraine: A randomized controlled clinical trial. J Res Med Sci 2022; 27: 85. doi: 10.4103/jrms.jrms_372_21.

2.Baf MMF, Homam SM, Saadat MB, et al. The Effect of Abobotulinum Toxin A in the Prophylactic Treatment of Refractory Migraine. Türk Nöroloji Dergisi 2016; 22: 156-60. http://tjn.org.tr/abstract/540/eng

26.Bohluli B, Motamedi MHK, Heydari M, et al. Drug-Refractory Trigeminal Neuralgia: Treatment via Botulinum Toxin Type A. In: Mohammad Hosein Kalantar M, editor. A Textbook of Advanced Oral and Maxillofacial Surgery. Rijeka: IntechOpen; 2016. p. Ch. 7. doi:10.5772/63258 (Accessed August 2016, at https://www.intechopen.com/chapters/51216.)

27.Shaterian N, Shaterian N, Ghanaatpisheh A, et al. Botox (OnabotulinumtoxinA) for Treatment of Migraine Symptoms: A Systematic Review. Pain Res Manag 2022; 2022: 3284446. doi: 10.1155/2022/3284446.

28.Akgün N, Acıman Demirel E, Açıkgöz M, et al. The effect of weather variables on the severity, duration, and frequency of headache attacks in the cases of episodic migraine and episodic tension-type headache. Turk J Med Sci 2021; 51(3): 1406-12. doi: 10.3906/sag-2004-66.

29.Burstein R, Blumenfeld AM, Silberstein SD, et al. Mechanism of Action of OnabotulinumtoxinA in Chronic Migraine: A Narrative Review. Headache: The Journal of Head and Face Pain 2020; 60(7): 1259-72. doi: 10.1111/head.13849.

30.Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. Toxins (Basel) 2020; 12(12): 803. doi: 10.3390/toxins12120803.

31.Naderinabi B, Saberi A, Hashemi M, et al. Acupuncture and botulinum toxin A injection in the treatment of chronic migraine: A randomized controlled study. Caspian J Intern Med 2017; 8(3): 196-204. doi: 10.22088/cjim.8.3.196.

32.Azadvari M, Hosseini M, Emami Razavi SZ, et al. Safety Profile of Botulinum Toxin for Migraine Headache Prophylaxis: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Mil Health Sci Res 2023; 21(3): e139223. doi: 10.5812/amh-139223. (Persian)

33.Ion I, Renard D, Le Floch A, et al. Monocentric Prospective Study into the Sustained Effect of Incobotulinumtoxin A (XEOMIN(®)) Botulinum Toxin in Chronic Refractory Migraine. Toxins (Basel) 2018; 10(6): 221. doi: 10.3390/toxins10060221.

34.Salehi H, Fekri M, Vakilian A, et al. The Comparison of the Effects of Two Botulinum Toxin A Injection Methods, Follow the Pain and Fixed-site Fixed-dose, on Improving the Quality of Life and Headaches in Patients with Chronic Migraine: A Preliminary Randomized Clinical Trial. Turk Noroloji Dergisi 2020; 26(4): 269-76. doi: 10.4274/tnd.2020.56767.

35.Mitchell MP, Schaecher K, Cannon HE, et al. Humanistic, utilization, and cost outcomes associated with the use of botulinum toxin for treatment of refractory migraine headaches in a managed care organization. J Manag Care Pharm 2008; 14(5): 442-50. doi: 10.18553/jmcp.2008.14.5.442.

36.Evers S, Vollmer-Haase J, Schwaag S, Rahmann A, Husstedt IW, Frese A. Botulinum toxin A in the prophylactic treatment of migraine--a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2004 ;24(10): 838-43. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00754.x.

37.Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, et al. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. BMJ open 2019; 9: e027953. doi: 10.1136/bmjopen-2018-027953.

38.Palma JA, Irimia P, Fernandez-Torron R, et al. Clinical experience of treatment with onabotulinumtoxin A in patients with refractory migraine. Rev Neurol 2012; 54(12): 705-11. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22673946/.

39.Rossi MF, Tumminello A, Marconi M, et al. Sex and gender differences in migraines: a narrative review. Neurol Sci 2022; 43: 5729-34. doi: 10.1007/s10072-022-06178-6.

40.Lebedeva ER. Chapter Nine - Sex and age differences in migraine treatment and management strategies. In: Moro E, Arabia G, Tartaglia MC, Ferretti MT, editors. International Review of Neurobiology: Academic Press; 2022. p. 309-47. doi: 10.1016/bs.irn.2022.07.003.